

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 A61K 9/20, 47/26	A1	(11) 国際公開番号 WO95/20380 (43) 国際公開日 1995年8月3日 (03.08.95)
(21) 国際出願番号 PCT/JP95/00102 (22) 国際出願日 1995年1月27日 (27.01.95) (30) 優先権データ 特願平6/10112 1994年1月31日 (31.01.94) JP 特願平6/86652 1994年4月25日 (25.04.94) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 水本隆雄(MIZUMOTO, Takao)[JP/JP] 〒426 静岡県藤枝市田沼4丁目13番28号 Shizuoka, (JP) 増田義典(MASUDA, Yoshinori)[JP/JP] 〒425 静岡県焼津市中根新田1106 Shizuoka, (JP) 福井宗夫(FUKUI, Munao)[JP/JP] 〒426 静岡県藤枝市南駿河台5丁目13番14号 Shizuoka, (JP)		(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(KE, MW, SD, SZ). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : INTRAORALLY SOLUBLE COMPRESSED MOLDING AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME (54) 発明の名称 口腔内溶解型圧縮成型物及びその製造法 (57) Abstract An intraorally soluble compressed molding prepared by granulating a difficultly moldable sugar with a readily moldable sugar. It has high disintegrability and solubility and a suitable hardness in the oral cavity.		

(57) 要約

本発明は、成形性の低い糖類を成形性の高い糖類で造粒してなる口腔内溶解型圧縮成型物である。

口腔内において速やかな崩壊性、溶解性及び適度な硬度を有する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
AT	オーストリア	ES	スペイン	LR	リベリア	SD	スーダン
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BF	ブルキナ・ファソ	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャド
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モリタニア	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MW	マラウイ	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	US	米国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	PL	ポーランド	VN	ヴェトナム
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		

明 細 書

口腔内溶解型圧縮成型物及びその製造法

技術分野

本発明は、口腔内において速やかな崩壊性及び溶解性並びに適度な硬度を有する口腔内溶解型圧縮成型物およびその製造方法に関する。好ましくは、医薬の分野に於て有用な口腔内溶解型圧縮成型物に関する。

口腔内溶解型圧縮成型物とは、口腔内において水を服用することなしに、単に口に含むだけでだ液により実用上十分な崩壊性、溶解性を有し、適度な硬度を有する圧縮成型物のことである。ここで実用上十分な崩壊性、溶解性とは、口腔内で1～120秒程度好ましくは1～60秒、更に好ましくは1～40秒程度で崩壊あるいは溶解することを意味する。適度な硬度とは、製造工程及び流通過程において成型物が壊れない十分な強度を意味する。

背景技術

従来、経口用の医薬品剤型が種々知られているが、患者の飲み易さを考慮した剤型は少なく、特に薬剤の服用に問題の多い高齢者や小児に適した取り扱い易い剤型の開発が求められている。

例えば、経口用製剤として繁用されている錠剤やカプセル剤については、嚥下力が弱い高齢者や小児の場合、飲みこみにくい、咽頭、食道につかえる等の理由から服用を嫌がる患者も多い。チューアブル錠は、咀嚼力の弱い高齢者や小児が服用するのに適していない。

散剤、顆粒剤では口腔内に残留し嚥下しずらく、口中に不快感が残る。又、高齢者では服用時にむせたり、義歯間に顆粒が入り込み疼痛、不快感が生じるケースもある。更には、散剤、顆粒剤では袋を破って薬剤を口中に入れるが、高齢者や小児には袋を破ることが困難であったり、一部こぼしたりすることも多い。

これらの経口剤では服用時に水を必要とし、特に高齢者や小児では服用の困難性から多量の水を要するケースも多い。しかし特に就寝前では夜間の排尿の問題

もあり、水分の摂取を控えたい場合もある。更に日常生活を行いながら定期的に服用を要する患者では、状況によっては常に水を用意するのが困難なケースもあり、服薬コンプライアンスの低下につながるケースも多い。

シロップ剤等は、高齢者や小児用に好ましいとされる剤型であるが、計量による服用は高齢者や小児には困難性が高く正しい量の服用が期待できない。中には液剤を口に運ぶ事にも困難をきたす高齢者も多く、看護人の手をかりる場合を除き、服用時の手間を考えると必ずしも高齢者や小児に適した剤型とは言い難い。

これらの事情を考慮し、高齢者、小児等の服用に適する製剤として、後述するような口腔内溶解型製剤の開発が進められてきたが種々の問題、例えば①製造工程の複雑さや製造のための新たな設備投資、②活性物質の適用範囲の限定、③製剤特性として口腔内での速やかな崩壊性及び溶解性を追求するあまりに製剤の適度な硬度を有せず取り扱いの困難性等が生じ、実用上充分とは言えなかった。

これからの高齢化社会を迎えるにあたり、高齢者ほど慢性疾患の罹患率が高く、長期にわたり服用する傾向にある事を考えると、特に高齢者の服用に適した実用的な製剤の開発は急務と考えられる。又、生活の質を確保する点からも、患者の能力、生活状況に応じた、飲みやすく、取り扱いやすい実用的な製剤の開発が望まれる。

例えば、特公昭58-24410号公報には、錠剤内容物を錠剤内容物に対して不活性な -30°C 乃至 $+25^{\circ}\text{C}$ で凍結する溶剤と混合し、この際、溶剤を全混合物の5乃至80重量%とし、混合物を不活性冷却媒体中に入れることにより固化させ、溶剤の凍結点より低い温度で圧縮して錠剤とし、さらに凍結乾燥又は自然乾燥等により溶剤を揮発させて崩壊性の良好な多孔性錠剤を製造する方法が記載されている。

特開平3-86837号公報には、水溶性、水和性のゲルあるいは泡沫物質からなる組成物から実質的に全ての水分が除去されるまで、約 0°C 又はそれ以下の温度で無水エタノールのような無水有機液体乾燥剤に接触させることにより得られる十分な強度を備えた、容易に溶解しうる担体物質が記載されている。

しかし、いずれの製造方法も製造工程が複雑で、かつ、凍結乾燥等の製造設備が必要となりコストが高くなる。

特開平 2 - 3 2 0 1 4 号公報には、経口投与に適した湿製錠剤の形態の固形製剤が記載されているが、エタノール／水又は水単独で湿潤塊を調製し、鋳型に入れ乾燥させて錠剤を得る方法のため、一般の製造方法と異なり生産性が十分でない。

特開昭 6 1 - 1 5 8 3 0 号公報には、制酸剤と製菓用甘味料及び可塑剤を含む製菓用基材とを含み、多孔性極微細結晶構造を有する制酸剤組成物が記載されている。特開平 3 - 2 0 9 3 3 6 号公報には、少なくとも 1 種の単糖類又は多糖類から誘導された結晶性糖アルコールの結晶マトリックス内に少なくとも一種の薬剤活性化合物の粒子を均一に分散させてなる薬剤組成物が記載されている。しかし、いずれも成分である糖類を 1 0 0 °C 以上で熔融させる製法のため、熱安定性の点から活性薬剤の適用範囲が限定される。

さらに、R. P. Scherer 社より「Zydiss」という商品名で口腔内溶解型製剤が商品化されているが、凍結乾燥により調製されるため、凍結乾燥などの製造設備が必要であり、さらに、製造に長時間を要し、結果的にコスト高となる。また、凍結乾燥で得られた製剤は、強度が小さいため取り扱いに特別な注意を要し、高齢者用として満足できるものではない。例えば、容器 (PTP: Press Through Package) から取り出す際、一般の錠剤のように容易に押し出して取り出すことが出来ない。

上記の凍結乾燥により製造される口腔内溶解型製剤（以下凍結乾燥製剤という）は、特に崩壊性及び溶解性の点で優れているが、製造工程及び流通過程において剤型が壊れない程度の硬度を有さないため、製剤の保存性が充分ではない。

また、現在は従来の凍結乾燥法ではなく打錠法により製造される口腔内溶解型製剤が報告されている。

特開平 5 - 2 7 1 0 5 4 号公報には、薬効成分と糖類と前記糖類の粒子表面が湿る程度の水分とを含む混合物を打錠し、乾燥すると、適当な強度を有しかつ口腔内で速やかに崩壊、溶解する多孔性構造を有する口腔内溶解型錠剤として得られることが記載されている。

しかしながら、上述の打錠法により製造される口腔内溶解型製剤は（以下打錠製剤という）、凍結乾燥製剤を得るための製造工程を必要とせず、更に流通過程

において剤型が壊れない適度の硬度を有するため製剤の保存性はよい。しかしその製造は、単なる混合物又は配合物を打錠するだけであるため、口腔内溶解型製剤の特性である口腔内における速やかな崩壊性及び溶解性について検討の余地が残されている。

更に、糖の成形性や直接打錠化に着目したものとしては以下の特許がある。

特開平 5 - 3 1 0 5 5 8 号公報には、結合性が低い、成形性の悪いマンニトール又は乳糖に嵩比重 $60 \text{ g} / 100 \text{ ml}$ 未満のソルビトール粉粒体を配合することにより、成形性の高い他の添加剤、例えばセルロース系化合物、アクリル酸系化合物、ゼラチン等の配合量低減が図れ、崩壊性に優れた固形製剤組成物として得られることが記載されている。同様に特定の嵩比重のソルビトールを用いたものとして特開昭 5 9 - 1 1 8 0 5 8 号及びドイツ公開特許 1 6 1 7 6 3 8 号が知られている。これ等特許は特定の嵩比重を有するソルビトールが、直接打錠する際の結合剤になりうることを示唆しているが、これ等特許の目的は直接打錠するための添加剤の製造であり、錠剤を打錠する通常の打錠圧で、より硬度の高い錠剤を得るための添加剤及び錠剤の製造に関する発明である。

特開平 5 - 1 7 0 6 6 9 号公報には、 β -ラクトース含量の高い乳糖に糖アルコールを添加して、この水溶液をローラードライイング法により乾燥させることによりラクトースの成形性を改善している。これらは、いずれも特別な糖を用いており、簡易で安価な方法でなく実用的でない。

アメリカ特許 4 6 9 8 1 0 1 号には、フルクトースをマルトース水溶液で造粒することにより、直接打錠化が可能なフルクトースをベースとする製剤助剤に係る発明が記載されている。

特表平 4 - 5 0 5 9 1 8 号公報には、フルクトースをソルビトール、マルチトール、ラクチトール、キシリトール、マンニトール、イソマルトール及びそれ等の混合物のポリオール水溶液で造粒することにより直接打錠化が可能なフルクトースをベースとする製剤助剤に係る発明が記載されている。

これ等の特許はフルクトースを核として造粒しているが、通常の錠剤に関しており、口腔内溶解型錠剤に関するものではない。更に、このフルクトースは、その高い吸湿性のため、通常の扱いでは、造粒物が吸湿し、その結果として十分な

流動性が得られず、打錠障害を生じやすい難点がある。

本発明の目的は、①口腔内で速やかな崩壊性、溶解性並びに壊れない適度の硬度を有する口腔内溶解型圧縮成型物を提供すること、②一般的製造工程により上記口腔内溶解型圧縮成型物を得る製造法を提供すること、③水なしで服用容易な口腔内溶解型圧縮成型物及びその製造法を提供すること、及び④工業的生産性に優れ、活性成分の含量均一性、剤型の一定性を備えた有用な口腔内溶解型圧縮成型物を提供することにある。

発明の開示

一般に、打錠等の圧縮して製したもの（錠剤等の圧縮成型物）は成型物としての適度な硬度を有するが、経口投与により消化管内で崩壊、溶解し、活性成分を吸収せしめることを目的としているため、口腔内における速やかな崩壊性、溶解性を考慮に入れてない。

そのため、口腔内において崩壊性、溶解性に関しては充分でなく、速やかな崩壊性、溶解性を同時に有しなかった。

前記課題を解決するための口腔内溶解型圧縮成型物を構成する素材としては、次の特性を同時に有する必要がある。圧縮成型、例えば錠剤化した時に口腔内で速い溶解速度を有すること及び適度な硬度を得るために成形性が高いことである。

先ず本発明者等は、口腔内圧縮成型物の素材として糖類に着目し検討を行った。

検討方法は、通常、製剤の賦形剤等の添加物として用いられる種々の糖類を打錠圧 10 乃至 50 kg/cm² で打錠した錠剤の口腔内溶解時間及び硬度を測定した。

その結果では、上記二つの特性を同時に有する素材は存在しなかったが、予想外にも糖類には錠剤化した時に口腔内で速い溶解速度を有する糖と硬度を得るための成形性が高い糖類に分類されるという新たな知見が得られた。

しかしながら、成型性の低い糖類又は成型性の高い糖類それぞれ単独では、圧縮成型したときの適度な硬度、口腔内に於ける速やかな崩壊性及び溶解性を同時に達成することはできなかった。

この時成形性の低い糖類は、成形性は劣るが錠剤化した時に口腔内での溶解時

間は約 15 秒以内と非常に速い溶解速度を示したが十分な硬度が得られなかった。例えば、成形性の低い糖類 150 mg を直径 (ϕ) 8 mm の杵を用いて打錠圧 50 kg/cm² で成形したとき、十分な錠剤強度が得られなかった。

また、成形性の高い糖類は当然成形性はよいが、口腔内の崩壊性は成形性の低い糖類に比べ劣っていた。

例えば、成形性の高い糖類 150 mg を直径 (ϕ) 8 mm の杵を用いて打錠圧 50 kg/cm² で成形したとき、十分な錠剤強度は得られるものの、口腔内における速やかな崩壊性・溶解性が得られなかった。

更に、成形性の低い糖類と成形性の高い糖類を単に混合（物理混合）して錠剤化しても、口腔内における速やかな崩壊性・溶解性が得られなかった。例えば、乳糖 189 g，マルチトール 10 g およびステアリン酸マグネシウム 1 g を混合し、この混合物をロータリー打錠機を用い、1錠 300 mg， ϕ 10 mm，10 mm R の杵にて圧力 441 kg/cm² で打錠したとき、口腔内における速やかな崩壊性・溶解性が得られなかった。

次に本発明者等は、成形性の低い糖類の速い溶解速度を維持したまま、成形性を高め圧縮成型時の適度な硬度を有するという、二つの特性を同時に満足する方法について、溶解性のよい成形性の低い糖類と、成形性の高い糖類の組合せ、例えば配合割合、配合方法等について着眼し種々検討した。その結果、成形性は劣るが崩壊性、溶解性に優れる糖、つまり成形性の低い糖類に、成形性の高い糖類で造粒を行うことによって、成形性の低い糖類及び成形性の高い糖類の欠点を改善し、目的とする素材を得ることができた。この素材を用いて一般の圧縮成型工程、例えば打錠工程により得た圧縮成型物は、適度な硬度を有し、口中に含んだ時、速やかな崩壊性、溶解性を有していた。

即ち、本発明者等は、前記課題を解決すべく口腔内溶解型圧縮成型物につき鋭意検討した結果、速やかな崩壊性及び溶解性を有する成形性の低い糖類を成形性の高い糖類で造粒してなる素材から一般的な製造工程により得られる成型物が、単に口に含むだけで口腔内で速やかな崩壊性、溶解性並びに製造工程及び流通過程において剤型が壊れない適度の硬度を有することを見い出し本発明を完成した。

更に、本発明は造粒する際、従来使用されていた結合剤である水溶性高分子、

例えばヒドロキシプロピルセルロース（HPC）又は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）ではなく、新たに結合剤として成形性の高い糖類を使用することにより、既存の口腔内溶解型製剤とは組成及び形状を全く異にするものである。

また、成形性の低い糖類を成形性の高い糖類で造粒することにより、口腔内溶解型圧縮成型物、好ましくは口腔内溶解型錠剤に用いられる素材となり得ることを見出し本発明を完成した。

即ち、本発明は成形性の低い糖類及び成形性の高い糖類からなる、口腔内において速やかな崩壊性、溶解性を有する口腔内溶解型圧縮成型物である。

本発明の構成要件の一つである「成形性の低い糖類」とは、通常糖類 150 mg を直径（ ϕ ）8 mm の杵を用いて打錠圧 10 乃至 50 kg/cm² で打錠したとき、硬度 0 乃至 2 kg を示す糖を意味し、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、白糖又はキシリット等である。好ましくは、乳糖又はマンニトールが挙げられる。

これらの糖類は単独で又は 2 種以上併用してもよい。

「成形性の高い糖類」とは、通常糖類 150 mg を直径（ ϕ ）8 mm の杵を用いて打錠圧 10 乃至 50 kg/cm² で打錠したとき、硬度 2 kg 以上を示す糖を意味し、例えばマルトース、マルチトール、ソルビトール又はオリゴ糖等である。好ましくは、マルトース又はマルチトールが挙げられる。

本発明に用いられるオリゴ糖としては、口腔内における速やかな溶解性を有する二糖以上のものであれば特に制限されない。好ましくは二糖～六糖からなるオリゴ糖が挙げられる。オリゴ糖は構成単糖の種類及び組合せに制限されない。例えば、乳糖果糖（例えば、商品名：乳果オリゴ L S - 55 P、林原商事（株））等が挙げられる。また、構成単糖の種類とその結合様式の組合せの違いによって、ホモオリゴ糖及びヘテロオリゴ糖に分類されることもあるがいずれであってもよい。

なお、これらの糖類は単独で又は 2 種以上併用してもよい。

また本発明口腔内溶解型圧縮成型物は成形性の低い糖類を主体としており、具体的には成形性の低い糖類に対する成形性の高い糖類の配合率は 2 乃至 20 %，

好ましくは5乃至10%である。

2%未満では、錠剤としたときの適度な硬度が得られず、保存時、製品輸送時又は錠剤を取り出す際に錠剤が壊れ易い。20%超過では、錠剤としたとき過度の硬度となり、口腔内において所望とする速やかな崩壊性、溶解性が得られない。更に、工業化をも考慮に入れた場合、造粒時の操作性から5乃至10%が好適である。

更に好ましくは、成形性の低い糖類である乳糖及び／またはマンニトールに対して成形性の高い糖類であるマルトースまたはマルチトールを口腔内溶解型圧縮成型物全量に対して5～7.5重量%用いて造粒した造粒物が用いられる。活性成分は①成形性の低い糖類と混合する工程又は②成形性の低い糖類を成形性の高い糖類で造粒した造粒物と混合する工程で添加され、また、③成形性の低い糖類を成形性の高い糖類で造粒した造粒物と、活性成分を成形性の高い糖類で造粒した造粒物と混合する工程、④成形性の低い糖類を活性成分及び成形性の高い糖類で造粒する工程、⑤成形性の低い糖類（中核）を成形性の高い糖類で被覆（第1層）した後、活性成分で被覆（第2層）し、更に成形性の高い糖類で造粒する工程又は、⑥成形性の低い糖類を活性成分で被覆し、成形性の高い糖類で造粒する工程、等の工程で添加される。したがって、成形性の高い糖類の添加量は、口腔内溶解型圧縮成型物全量、例えば成形性の低い糖類、または成形性の低い糖類及び活性成分の合計に対して、5～7.5重量%が最適である。

これら造粒品の粒度分布または粒子径は、適度な流動性を有していれば特に制限はなく、一般的な打錠に供する粒度分布を有していれば良い。例えば粒子径が1000～10 μ mである。

本発明製剤に適用される活性成分としては、特に制限はなく、錠剤の嚥下困難者、高齢者、小児を対照とした薬剤、あるいは水なしで飲めることより、日常生活を行いながら投薬を必要とする薬剤、飲水制限のある患者用製剤、頓服用薬剤等が好ましいものとして挙げられる。

利用価値の高い薬剤として、
炭酸水素ナトリウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒ

ドロタルサイト、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウムの共沈生成物、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム混合乾燥ゲル、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム・炭酸カルシウムの共沈生成物、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸二マグネシウムビスマス、水酸化マグネシウム・硫酸アルミニウムカリウムの共沈生成物、ボレイ、アミノ酢酸、ロートエキス等の制酸剤、

(R) - 5 - [(1 - メチル - 3 - インドリル) カルボニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾールハイドロクロライド及びその塩, オンダンセトロン, グラニセトロン等のセロトニン 5 HT₂ 受容体拮抗薬, インドメタシン, イブプロフェン, イブフェナック, アルクロフェナック, ジクロフェナック, メフェナム酸, フルルビプロフェン, フルフェナム酸, ケトプロフェン, フェニルブタゾン, サリチル酸メチル等の非ステロイド系抗炎症剤, コルチゾン, ヒドロコルチゾン, プレドニゾロン, デキサメタゾン, ジプロピオン酸ベタメサゾン, 吉草酸ベタメタゾン, プレドニゾロン, トリアムシノロン, フルオシノロアセトニド等のステロイド系抗炎症剤,

ベンドロフルロチアジドカンマポリチアジド, メチクロアジド, トリクロルメチアジド, チクロベンチアジド, ペンチルヒドロクロロチアジド, ヒドロクロロチアジド, ブメタニド等の利尿剤,

エモナプリド, ジアゼパム, ニトラゼパム, フルニトラザパム, ロラゼパム, プラゼパム, フルジアセパム, クロナゼパム, クロルプロマジン, レセルピン, クロフルベリロール, トリフルペリドール, ハロペリドール, モペロンプロムペリドール, エチゾラム等の抗精神病剤,

バルビタール, チオペンタール, フェノバルビタール, シクロバルビタール, ロルメタゼパム, トリアゾラム, アルプラゾラム等の催眠剤,

エトサクシミド, パルプロ酸ナトリウム, アセタゾラミド, メプロバメート等の抗てんかん剤,

クロルゾキサゾン, レボドパ等の抗パーキンス剤,

メトクロプラミド, 塩酸メトクロプラミド等の制吐剤,

インスリン, テストステロン, メチルテストステロン, プロゲステロン, エスト

ラジオール等のホルモン剤,
モルヒネ, アスピリン, コデイン, アセトアニリド, アミノピリン, ロキリプロ
フェン等の鎮痛剤,
スルファミン, スルファモノメトキシ, スルファメチゾール等のサルファ剤,
ニトログリセリン, 硝酸イソソルビド, 四硝酸ペンタエリスリトール, プロパニ
ルニトレート, ジピリダモール, 塩酸パパベリン等の冠血管拡張剤,
ファモチジン, シメチジン, 塩酸ラニチジン, 塩酸ロキサジンアセタート等のH
₂ 受容体拮抗剤,
アジマリン, ピンドロール, プロプラノロール, キニジン, アムリノン, ミルリ
ノン等の抗不整脈治療剤,
カフェイン, ジゴキシン, ジギトキシン等の強心剤,
塩酸ニカルジピン, 塩酸ジルチアゼム, ニバジピン, ニフェジピン, ニトレンジ
ピン, ニゾルジピン, ニモジピン, ニルジピン等のカルシウム拮抗薬,
塩酸ジフェンヒドラミン, カルビノキサミン, ジフェニルピラリン, フェンベン
ズアミン, マレイン酸クロルフェニラミン, マレイン酸ブロムフェニラミン, ジ
フェニルイミダゾール, クレミゾール等の抗ヒスタミン剤,
テトラサイクリン, オキシテトラサイリン, メタサイクリン, ドキシサイクリン
, ミノサイクリン, クロラムフェニコール類, エリスロマイシン類, リンコマイ
シン, ペニシリンG, クリンダマイシン, カナマイシン, クロラムフェニコール,
フラジオマイシン, ストレプトマイシン, ゲンタマイシン等の抗生物質,
5-フルオロウラシル, ウラシル, シタラビン, フロククスウリジン, ブスルフ
ァン, アクチノマイシン, ブレオマイシン, マイトマイシン等の抗悪性腫瘍剤,
グリベンクラミド, エパルレスタット等の糖尿病薬,
アロプリノール, コルヒチン, ベンズブロマロン等の通風治療薬,
フマル酸ケトチフェン, クロモグリク酸ナトリウム, アンレキサノクス等の抗ア
レルギー剤,
クロニジン, アテノロール, ドキサゾシン, ビリブローロール, シラザプリル, リ
シノプリル, ニルバジピン, マニジピン, 硝酸イソソルビド, ジルチアゼム, ニ
コランジル, 硫酸グアネチジン, 塩酸アモスラロール, アラセプリル, 塩酸デラ

プリル、マレイン酸エナラプリル等の降圧剤、
塩酸インデロキサジン、塩酸チアブリド、塩酸ビフェメラン等の中枢神経系用薬、
YM934 (2-(3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-6-ニトロ-2H-
1,4-ベンゾキサジン-4-イル)ピリジン N-オキシド)等のK-チャン
ネル活性化剤、
ダントロレンナトリウム等の骨格筋弛緩剤、
塩酸エペリゾン、塩酸チザニジン、ブチルスコポラミン、臭化メチルアトロピン
等の鎮痙剤、
シンバスタチン、ブラバスタチンナトリウム等の高脂血症用剤、
フマル酸フォルモテロール、硫酸サルブタモール、塩酸プロカテロール等の気管
支拡張剤、
塩酸タムスロシン、ブラゾシン等の α アドレナリン受容体遮断薬、血糖降下剤、
経口避妊薬、
ロキソプロフェン等の鎮痛抗炎症剤
ドンベリドン、シサブリド等の消化管運動改善剤
デプレノン等の抗胃炎、抗胃潰瘍剤
アルファカルシドール等の骨粗しょう症剤
クロルマジノンアセテート等の前立腺肥大症剤
アンプロキシール等の去痰剤
オキサトモド、ケトチフェン等のアレルギー性鼻炎剤
アゼラスチン、プロカテロール、テルフェナジン等の喘息薬
又は解熱鎮痛消炎活性、消化性抗潰瘍活性等を有する動物薬もしくは生殖器官用
等各器官用動物薬等が挙げられる。

さらに、本発明品は、口腔内で崩壊、溶解させて服用するため、必要により活
性成分を口腔吸収させる場合にも本発明品を適用できる。このような観点からは、
上記薬剤以外にペプチド類が挙げられる。

代表的なペプチド類としては、消化管上部で分解され易く、消化管下部で吸収
されて生理活性を示す各種ポリペプチド、タンパク質およびこれらの誘導体等を
本発明の主薬として有効に用いることができる。例えば、インスリン、カルシト

ニン、アンギオテンシン、バゾプレシン、テスモプレシン、LH-RH（黄体形成ホルモン放出ホルモン）、ソマトスタチン、グルカゴン、オキシトシン、ガストリン、シクロスポリン、ソマトメジン、セクレチン、h-ANP（ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド）、ACTH（副腎皮質刺激ホルモン）、MSH（黒色素胞刺激ホルモン）、 β -エンドルフィン、ムラミルジペプチド、エンケファリン、ニューロテンシン、ポンベシン、VIP（血管作用性腸ペプチド）、CCK-8（コレシストキニン-8）、PTH（副甲状腺ホルモン）、CGRP（カルシトニン遺伝子関連ペプチド）、TRH（チロトロピン放出ホルモン）、エンドセリン、hGH（ヒト成長ホルモン）、また、インターロイキン、インターフェロン、コロニー刺激因子、腫瘍壊死因子等のサイトカイン類、およびこれらの誘導体等が挙げられる。

上記ペプチド、タンパク質には天然由来のもののみならず、薬理学的に活性な誘導体およびこれらの類似体も含まれる。従って、たとえば本発明で対象とするカルシトニンには、サケカルシトニン、ヒトカルシトニン、ブタカルシトニン、ウナギカルシトニン、およびニワトリカルシトニンなどの天然に存在する生成物のみならず、[Asu1, 7]-ウナギカルシトニン（エルカトニン）のような類似体も含まれる。また、インスリンではヒトインスリン、ブタインスリン、ウシインスリン、のみならずそれらの遺伝子組み替え体等の類似体も含まれる。

本発明で適用される好ましい薬剤としては、ファモチジン、塩酸タムスロシン、YM934が挙げられる。

又、医薬品に限らず造影剤等の診断用薬品、健康食品や機能性食品、口臭除去剤や歯垢染色剤等の口腔用薬剤等、本発明の特性を活かした様々な用途に応用できるものであり活性成分の範囲は特に制限されない。

活性成分の配合量は、その性質にもよるが固形成分全体の50w/w%以下であり好ましくは、20w/w%以下である。

本発明口腔内溶解型圧縮成型物の素材は、成形性の低い糖類を成形性の高い糖類で造粒したものである。この素材を用いる時、口腔内で速やかな崩壊性、溶解性を有する口腔内溶解型圧縮成型物の製造が可能となる。従って、本来活性成分は当該圧縮成型物を製造する時、如何なる工程に於ける添加を行っても所望の目

的を達成することができる。活性成分は本発明口腔内溶解型圧縮成型物中の如何なる部位にあってもよい。

具体的には、（Ⅰ）活性成分及び成形性の低い糖類を成形性の高い糖類で造粒してなる造粒物からなる素材、（Ⅱ）成形性の低い糖類を成形性の高い糖類で造粒してなる造粒物及び薬効成分からなる素材、（Ⅲ）成形性の低い糖類を成形性の高い糖類で造粒してなる造粒物と、活性成分を成形性の高い糖類で造粒してなる造粒物からなる素材、（Ⅳ）成形性の低い糖類を活性成分及び成形性の高い糖類で造粒してなる造粒物からなる素材、（Ⅴ）成形性の低い糖類（中核）を成形性の高い糖類で被覆（第1層）した後、活性成分で被覆（第2層）し更に成形性の高い糖類で造粒（第3層）した素材、及び（Ⅵ）成形性の低い糖類を活性成分で被覆し、成形性の高い糖類で造粒した素材等が挙げられるがこれらに限定されるものではない。

活性成分は組成物中の如何なる場所に、また如何なる工程で添加されても良い。

特に望ましい形態としては、活性成分の用量が極微量で含量均一性を確保する点に問題があるような場合には前記（Ⅴ）が挙げられる。また活性成分が成形性の低い場合には前記（Ⅰ）又は（Ⅲ）が挙げられる。

従って、本発明口腔内溶解型圧縮成型物は、活性成分、成形性の低い糖類及び成形性の高い糖類からなり、且つ成形性の高い糖類で最終造粒した造粒物を圧縮成型してなるものである。

一般に、適用する活性成分は溶解時に不快な味を呈しない成分が好ましい。不快な味を呈する成分に適用する場合は、適当な味の隠ぺい処理（例えばWO 92 / 0 9 2 7 5）を施すことが好ましい。

さらに、徐放化が望ましい活性成分は、公知の方法により、活性成分の放出を制御した粒子となるよう、適当な徐放化処理（例えばCA 2 0 3 8 4 0 0 - 0）を施すことが好ましい。

本発明は、取扱い上、特に製剤に係わる取扱い上十分な強度を有し、通常の錠剤と同様に実用に供しうるものである。ここに、『製剤に係わる取扱い上十分な強度』とは、最低限通常PTP包装に適用可能な強度であり、この強度を有していればそれ以外の取扱い、例えば配送、携帯等にも十分耐えうると考えられる。

P T P 包装に適用可能な強度すなわち、通常の P T P 包装のカバーシートから製剤を押し出して取り出すことが可能な強度のめやすとして、錠剤の縦方向の硬度が挙げられる。その硬度は錠剤の大きさ、形状により異なるが、例えば直径約 8.0 mm の時 1.0 kg 以上、直径約 10.0 mm の時 1.5 kg 以上、直径約 12.0 mm の時 2.0 kg 以上が好ましい。本発明製剤は、いずれの大きさの場合にも P T P 包装からの取り出しに十分耐えうる強度を有するものである。

更に、ボトル包装（ガラス、プラスチック等の容器に錠剤を封入した包装）に適用可能な強度、すなわち、通常のボトル容器内において輸送搬入時に錠剤間、または錠剤と容器壁との接触に耐え得る錠剤の強度のめやすとして、3.0 kg 以上が好ましい。本発明製剤は、ボトル包装における輸送又は搬入に十分耐え得る強度を有するものである。

本発明の『速やかな崩壊性、溶解性』とは、口腔内で水を服用することなしでも、だ液により実用上十分な崩壊性もしくは溶解性を有することを意味する。ここに実用上十分な崩壊性又は溶解性とは、個人差もあるが、通常口腔内で 1 乃至 120 秒程度、好ましくは 1 乃至 60 秒程度、更に好ましくは 1 乃至 40 秒程度で崩壊もしくは溶解することを示すものである。

本発明の構造体は口腔内で急速にだ液により脆弱化し、次第に崩壊もしくは溶解するものであるが、更に、口腔内の圧迫すなわち上アゴと舌による圧力あるいは舌による“舐める”動作等が行われることによって、より短時間で崩壊もしくは溶解する。

口腔内の乾いたあるいはだ液の少ない人においては、口中を湿らす程度の水もしくは湯を用いることにより、本製剤を適用することもできる。

また、本発明を口腔内で崩壊もしくは溶解した後、又は一部崩壊もしくは溶解した状態で少量の水とともに飲むこともできる。このような服用方法においても飲み込みやすさ、あるいは用いる水の量がわずかですむ等の本発明のメリットを享受できる。

尚、本発明製剤を通常の錠剤と同様に水とともにそのまま服用しても何らさしつかえはない。本発明製剤は、含有する活性成分による制限がない限り、患者の好みに応じてあるいは状況に応じてこれらの服用方法を選択できるものである。

(製造法)

次に本発明溶解型圧縮成型物の製造方法を詳細に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

第1製法

成形性の低い糖類に薬効成分を添加し、成形性の高い糖類で造粒する。この造粒物は、薬効成分の粒子と成形性の低い糖類粒子とを成形性の高い糖類で結合したものである。またその造粒物をさらに成形性の高い糖類で造粒するのが好ましい。得られる造粒物を圧縮成型し、例えば口腔内溶解型錠剤を得る。

第2製法

成形性の低い糖類を成形性の高い糖類で造粒する。この造粒物を薬効成分と混合し、その混合物を圧縮成型し、例えば口腔内溶解型錠剤を得る。

第3製法

成形性の低い糖類を成形性の高い糖類で造粒し、造粒物を得る。別途薬効成分を成形性の高い糖類で造粒し、造粒物を得る。これらの造粒物を混合し、混合物を圧縮成型し、例えば口腔内溶解型錠剤を得る。

第4製法

成形性の低い糖類を、薬効成分及び成形性の高い糖類で造粒する。得られる造粒物を圧縮成型し、例えば口腔内溶解型錠剤を得る。

第5製法

成形性の低い糖類（中核）を成形性の高い糖類で被覆した（第1層）後、薬効成分で被覆し（第2層）更に成形性の高い糖類で造粒する（第3層）。得られる造粒物を圧縮成型し、例えば口腔内溶解型錠剤を得る。

第6製法

成形性の低い糖類を薬効成分で被覆し、成形性の高い糖類で造粒する。得られる造粒物を圧縮成型し、例えば口腔内溶解型錠剤を得る。

造粒方法は、例えば、流動層造粒機（大川原製作所製）、バーチカルミキサー（三英製作所製）、攪拌造粒機（深江工業製）等を用いて薬効成分、成形性の低い糖類及びその他の添加剤を混合後、成形性の高い糖類の水溶液を結合剤として被覆及び／又は造粒する。具体的には、流動層造粒機で造粒する場合は、一般に

操作されている手段、例えば、スプレー圧 0.3 乃至 2 kg/cm²、品温 20 乃至 30 °C で所望される粒度まで造粒する。この際、造粒の前処理として結合剤の一部を用い、側方噴霧法による方法にて微粒子コーティングを行うと本発明の効果がより一層発揮される。

圧縮成型方法としては打錠方法が挙げられる。一般に錠剤の成型に使用される装置が用いられ、例えば、単発式打錠機（菊水製作所製）、ロータリー式打錠機（畑製作所製）等が用いられる。打錠の際の成型圧力は、成型品の硬度、溶解性から任意に設定すればよく、特に限定はない。本発明口腔内溶解型圧縮成型物は、生理学的に許容される有機溶媒または水を噴霧し乾燥する工程、または加湿処理し、乾燥する工程等を適宜採用することにより、溶解性を保持したまま、更に錠剤硬度を高めることが可能である。

本発明は、本発明の効果に支障のない限り、錠剤の製造に一般に用いられる種々の添加剤を含んでいてもよい。

前記添加剤として、例えば、崩壊剤、結合剤、酸味料、発泡剤、人工甘味料、香料、滑沢剤、着色剤等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、コーンスターチやバレイショデンプン等のデンプン、カルメロースカルシウム等が例示される。結合剤としては、例えば、アラビアゴム末、ゼラチン、プルラン等が挙げられる。

酸味料としては、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸等が挙げられる。発泡剤としては、例えば、重曹等が挙げられる。人工甘味料としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテーム、ステビア、ソーマチン等が挙げられる。

香料としては、例えば、レモン、レモンライム、オレンジ、メントール等が挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸等が例示される。着色剤としては、例えば、食用黄色 5 号、食用赤色 2 号、食用青色 2 号等の食用色素；食用レーキ色素；ベンガラ等が挙げられる。

これらの添加剤は、1 種又は 2 種以上、適宜口腔内溶解型圧縮成型物製造工程で、例えば薬効成分と成形性の低い糖類との混合時、薬効成分と成形性の高い糖

類とともに水に溶解したコーティング液の混合時あるいはそれらの前後の工程で、適量添加することができる。

産業上の利用可能性

本発明口腔内溶解型圧縮成型物は、成形性の低い糖類を主体としており、具体的には成形性の低い糖類に対する成形性の高い糖類の配合率は2乃至20%、好ましくは5乃至10%であるため成形性の低い糖類特有の溶解性に優れた特質並びに本特質の伴う優れた崩壊性を有し、かつ成形性の高い糖類を含有しているため従来の口腔内溶解型圧縮成型物の課題である適度な硬度等の物性を有するものである。

本発明口腔内溶解型圧縮成型物は、上記造粒及び打錠という一般の製造工程で製造される。従って、従来の口腔内溶解型固形組成物の製造法である凍結乾燥を使用しないため特別な設備を必要とせず経済的で工業的生産性の高いものである。

また、本発明は適度な硬度を有するため、製造工程及び流通過程において取り扱い容易なものである。

更に、本発明口腔内溶解型圧縮成型物は、必要により活性成分を口腔吸収させる場合にも適用が可能である。

硬度試験は常法の試験法、例えばSchleuniger錠剤硬度計（シュロイニゲル社製）に供することにより行われる。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するがこれらは、本発明を限定するものではない。

試験例

本発明の効果を更に詳細に説明するため、実施例で得られた錠剤について下記要領で測定した。

（1）硬度試験

錠剤硬度計（シュロイニゲル社製）を用いて測定した。試験は3乃至10回（ $n = 3$ 乃至 10）行い、その平均値を示す。

(2) 口腔内水なし崩壊, 溶解試験

健康な成人男子の口腔内に水なしで（水分を口に含まず）口腔内に圧縮成型物を含ませ、圧縮成型物が口腔内の唾液のみで完全に崩壊、溶解するまでの時間を測定した。

(3) 崩壊試験

日本薬局方第12改正に記載されている崩壊試験法（以下局方崩壊試験という）に従い測定した。試験は6回行い平均値を示す。

なお、本発明の圧縮成型物の硬度及び口腔内での溶解時間は、活性成分の物理化学的性質や含量の影響を受ける場合が少ないので、以下の実施例に於ては活性成分を含まないものも含まれている。

実施例 1

マルトース（林原商事（株）製）20 gを水180 gに溶解する。マンニトール（東和化成工業（株）製）400 gに対して、このマルトース水溶液を用い、流動層造粒機（大川原製作所（株）製）で造粒した。この時、マルトース量10 gまでは、スプレー圧3 kg/cm²で微粒子コーティングを行い、その後、スプレー圧0.5 kg/cm²で造粒を行った（平均粒子径184 μm）。乾燥後、ステアリン酸マグネシウムを0.5%配合し、ロータリー式打錠機（畑製作所（株）製）を用い、1錠300 mg, φ10 mm, 10 mm Rの杵で打錠した。

硬度試験回数（n = 3）。

実施例 2

実施例1のマルトースをマルチトール（東和化成工業（株）製）に換え、実施例1と同様の操作を行った。この時の造粒物の平均粒子径は158 μmであった。

実施例 3

実施例1のマルトースをソルビトール（東和化成工業（株）製）に換え、実施例1と同様の操作を行った。この時の造粒物の平均粒子径は146 μmであった。

実施例 4

実施例1のマンニトールを乳糖（ドモミルク社製）に換え、実施例1と同様の操作を行った。硬度試験回数（n = 3）。この時の造粒物の平均粒子径は136 μmであった。

実施例 5

実施例 1 のマルトースをオリゴ糖（乳果オリゴ L S - 5 5 P, (林原商事 (株))), に換え, 実施例 1 と同様の操作を行った。硬度試験回数 ($n = 3$)。この時の造粒物の平均粒子径は $192 \mu\text{m}$ であった。

実施例 6

乳糖 200 g とマンニトール 200 g を混合後, 水 80 g に溶解したマルチトール 20 g を用いて, 流動層造粒機で造粒した。この時, スプレー圧 0.5 kg/cm^2 で造粒を行った (平均粒子径 $202 \mu\text{m}$)。乾燥後, ステアリン酸マグネシウムを 0.5% 配合し, ロータリー式打錠機を用い, 1 錠 300 mg , $\phi 10 \text{ mm}$, 10 mm R の杵で打錠した。硬度試験回数 ($n = 3$)。

表 1

実施例	成形性の低い糖と 成形性の高い糖の比率	打錠圧 (kg/杵)	硬度 (kg)	口腔内での崩壊, 溶解時間 (秒)
1	マンニトール : マルトース = 20 : 1	303	5.9	15
4	乳糖 : マルトース = 20 : 1	334	5.3	15
5	マンニトール : オリゴ糖 = 20 : 1	441	3.6	20
6	マンニトール : 乳糖 : マルトース = 10 : 10 : 1	388	3.7	16

実施例 7

実施例 1 のマンニトールをブドウ糖（日本食品化工 (株) 製）に換え, 実施例 1 と同様の操作を行い, 造粒物を得る (平均粒子径 $295 \mu\text{m}$)。乾燥後, オイルプレス機を用い, 1 錠 300 mg , $\phi 10 \text{ mm}$, 10 mm R の杵で圧力 20 kg/cm^2 で打錠した。

実施例 8

実施例 7 のブドウ糖をキシリット（東和化成工業 (株) 製）に換え, 実施例 7 と同様の操作を行った。

実施例 9

実施例 7 のブドウ糖を白糖（日新製糖社製）に換え, 実施例 7 と同様の操作を

行った。この時の造粒物の平均粒子径は $355\text{ }\mu\text{m}$ であった。

実施例 10

マンニトール 2.832 kg 、乳糖 2.832 kg 、ファモチジン 1.0 kg および アスパルテーム 0.225 kg を混合し、この混合物に対し、 15% 濃度のマルトース水溶液 1.0 kg までは、スプレー圧 4.0 kg/cm^2 で微粒子コーティングを行い、その後、造粒を行った。さらに、この造粒品に対し、 β -シクロデキストリン 77.8 g 、メントール 8.6 g を水に懸濁させたものを同様にスプレーした。乾燥後、ステアリン酸カルシウムを 1% 配合し、ロータリー打錠機を用い、 $1\text{錠 } 150\text{ mg}$ 、 $\phi 8\text{ mm}$ 、 9.6 mm R の杵で圧力 84 kg/cm^2 で打錠した。この時の口腔内溶解時間は 15 秒 、硬度 3.9 kg ($n=5$) を示した。

実施例 11

ファモチジン 20 g 、乳糖 270 g 、マンニトール 40 g 、アスパルテーム 8 g 、クエン酸ナトリウム 2 g を混合後、水 144 g に溶解したマルトース 16 g を用いて、流動層造粒機（大川原製作所（株）製）で造粒した。この時、マルトース量 8 g までは、スプレー圧 3 kg/cm^2 で微粒子コーティングを行い、その後、スプレー圧 0.5 kg/cm^2 で造粒を行った（平均粒子径 $198\text{ }\mu\text{m}$ ）。造粒後、メントール 0.34 g 、 β -CD 2.46 g を加温した水に懸濁させたものを同様にスプレーした。乾燥後、ステアリン酸マグネシウムを 0.5% 配合し、ロータリー式打錠機（畑製作所（株）製）を用い、 $1\text{錠 } 355.3\text{ mg}$ 、 $\phi 10\text{ mm}$ 、 10 mm R の杵で圧力 133 kg/cm^2 で打錠した。このときの口腔内での崩壊、溶解時間は、 15 秒 、硬度 ($n=3$) は 3.8 kg を示した。

実施例 12

マルトース 21 g を水 189 g に溶解する。マンニトール 396.9 g 及びグリペンクラミド 3.5 g の混合物に対して、このマルトース水溶液を用い、流動層造粒機で造粒した。この時、マルトース量 8 g までは、スプレー圧 3 kg/cm^2 で微粒子コーティングを行い、その後、スプレー圧 0.6 kg/cm^2 で造粒を行った（平均粒子径 $127\text{ }\mu\text{m}$ ）。乾燥後、ステアリン酸マグネシウムを 0.5% 配合し、ロータリー式打錠機を用い、 $1\text{錠 } 300\text{ mg}$ 、 $\phi 10\text{ mm}$ 、 10 mm R の

杵で圧力 319 kg/cm² で打錠した。このときの口腔内での崩壊、溶解時間は、15 秒、硬度 (n = 10) は 3.0 kg を示した。

実施例 13

マンニトール 400 g に対し、水 90 g に溶解したマルトース 10 g を用いて、流動層造粒機（大川原製作（株）製）で造粒した（平均粒子径 98 μm）。この時、スプレー圧 3 kg/cm² で微粒子コーティングを行った。乾燥後、オイルプレス機を用い、1錠 300 mg、φ 10 mm、10 mm R の杵で圧力 50 kg/cm² で打錠した。このときの口腔内での崩壊、溶解時間は、15 秒、硬度 (n = 3) は 4.8 kg を示した。

実施例 14

マルトース 35 g を水 140 g に溶解する。マンニトール 350 g に対して、このマルトース水溶液を用い、流動層造粒機（大川原製作所（株）製）で造粒した。この時、マルトース量 16 g までは、スプレー圧 3 kg/cm² で微粒子でコーティングを行い、その後、スプレー圧 0.5 kg/cm² で造粒を行った（平均粒子径 329 μm）。乾燥後、ステアリン酸マグネシウムを 0.5 % 配合し、ロータリー式打錠機を用い、1錠 300 mg、φ 10 mm、10 mm R の杵で打錠した。このときの口腔内での崩壊、溶解時間は、18 秒、硬度 (n = 3) は 3.0 kg を示した。

実施例 15

マンニトール 4 kg 及び乳糖 4 kg の混合物に対して、マルトース水溶液を用い、流動層造粒機（大川原製作所（株）、FLO-5）で造粒した。この時、マルトース量 0.2 kg までは 10 % マルトース水溶液を用い、スプレー圧 3 kg/cm² で微粒子コーティングを行い、その後マルトース量 0.4 kg を 30 % マルトース水溶液として用いスプレー圧 1.5 kg/cm² で造粒を行った（平均粒子径 140 μm）。乾燥後、この造粒物 240.4 g とファモチジン 8.3 g、ステアリン酸マグネシウム 1.25 g を混合し、ロータリー式打錠機を用い、1錠 300 mg、φ 10 mm、10 mm R の杵で打錠した。この時の口腔内での崩壊、溶解時間は、20 秒、硬度 (n = 5) は 3.6 kg を示した。

実施例 16

マンニトール 8 k g に対して、マルトース水溶液を用い、流動層造粒機（大川原製作所（株）、F L O - 5）で造粒した。この時、マルトース量 0.2 k g までは 10 % マルトース水溶液を用い、スプレー圧 $2.5 \text{ k g} / \text{cm}^2$ で微粒子コーティングを行い、その後マルトース量 0.4 k g を 20 % マルトース水溶液として用い、スプレー圧 $1.5 \text{ k g} / \text{cm}^2$ で造粒を行った。

別にアセトアミノフェン 500 g に対し、マルトース量 25 g を 10 % 水溶液として用い、流動層造粒機（大川原製作所（株）、ユニグラット）で造粒した。

このアセトアミノフェン造粒物（平均粒子径 $120 \mu\text{m}$ ）63 g 及び先のマンニトール造粒物（平均粒子径 $134 \mu\text{m}$ ）235.5 g、ステアリン酸マグネシウム 1.5 g を混合し、ロータリー式打錠機を用い、1錠 300 mg、 $\phi 10 \text{ mm}$ 、10 mm R の杵で打錠した。この時口腔内での崩壊、溶解時間は、20 秒、硬度（ $n = 5$ ）は 4.1 k g を示した。

実施例 17

マンニトール 487.5 g 及び乳糖 162.5 g の混合物に対し、マルトース水溶液を用い、流動層造粒機（大川原製作所（株）、ユニグラット）で造粒した。この時、マルトース量 13 g までは 10 % マルトース水溶液を用い、スプレー圧 $3 \text{ k g} / \text{cm}^2$ で微粒子コーティングを行い、その後 Y M 934（2-（3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-6-ニトロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-4-イル）ピリジン N-オキシド）の 138 mg をメタノール 50 ml に溶解させた溶液を用い同条件でコーティングを行った。その後、マルトース量 19.6 g を 20 % マルトース水溶液として用い、スプレー圧 $1.3 \text{ k g} / \text{cm}^2$ で造粒を行った。

乾燥後、この造粒物（平均粒子径 $161 \mu\text{m}$ ）628.1 g にステアリン酸マグネシウム 1.89 g を混合し、ロータリー式打錠機を用い、1錠 294 mg、 $\phi 10 \text{ mm}$ 、10 mm R の杵で打錠した。この時日局崩壊試験での崩壊時間は、25 秒、硬度（ $n = 10$ ）は 4.5 k g を示した。

実施例 18

マンニトール 8 k g に対し、15 % 濃度のマルトース水溶液 2.67 k g を用い、流動層造粒機（大川原製作所（株）、F L O - 5）で造粒し、乾燥する。この時、

マルトース水溶液1.0 kgまでは、スプレー圧3.0 kg/cm²で微粒子コーティングを行い、その後、造粒する。別に、マルトース50 gを水367 gに溶解させた水溶液に炭酸カルシウム500 gを懸濁させる。この懸濁液をスプレードライ（大川原化工機（株））する。得られたスプレードライ品110 g、先に造粒したマンニトール造粒品132 g、水酸化マグネシウム20 gおよびステアリン酸マグネシウム1.2 gを配合し、ロータリー打錠機を用い、1錠525 mg、 ϕ 11 mm、11 mm Rの杵で圧力154 kg/杵で打錠した。この時の口腔内溶解時間は25秒、硬度3.7 kg（n=5）を示した。

実施例 19

サケカルシトニン10 mg、ゼラチン100 mgおよびマンニトール890 mgを乳鉢中で混合し、サケカルシトニン100倍散を調製した。これに、実施例18で造粒したマンニトール造粒品8 gを混合後、オイルプレス機を用い、1錠112.5 mg（サケカルシトニン500 IU相当）、 ϕ 8 mm、9.6 mm Rの杵で圧力20 kg/cm²で打錠し、本発明品を得た。この時の口腔内溶解時間は10秒、硬度5.9 kg（n=5）を示した。

請 求 の 範 囲

1. 成形性の低い糖類及び成形性の高い糖類を含有してなる、口腔内において速やかな崩壊性、溶解性を有する口腔内溶解型圧縮成型物。
2. 成形性の低い糖類を成形性の高い糖類で造粒してなる造粒物を含有してなる、口腔内において速やかな崩壊性、溶解性を有する口腔内溶解型圧縮成型物。
3. 活性成分を含有する請求の範囲 1 乃至 2 記載の口腔内溶解型圧縮成型物。
4. 成形性の低い糖類が、乳糖、マンニトール、ブドウ糖、白糖及びキシリットからなる群から選択された少なくとも 1 種を用いる請求の範囲 3 記載の口腔内溶解型圧縮成型物。
5. 成形性の高い糖類が、マルトース、マルチトール、ソルビトール及びオリゴ糖からなる群から選択された少なくとも 1 種を用いる請求の範囲 3 記載の口腔内溶解型圧縮成型物。
6. 成形性の高い糖類の成形性の低い糖類に対する配合率が、2 乃至 20 % である請求の範囲 3 記載の口腔内溶解型圧縮成型物。
7. 錠剤である請求の範囲 3 記載の口腔内溶解型圧縮成型物。
8. 成形性の低い糖類を成形性の高い糖類で造粒後、その造粒物を圧縮成型する、口腔内において速やかな崩壊性、溶解性を有する口腔内溶解型圧縮成型物の製造法。
9. 活性成分を含有する請求の範囲 8 記載の口腔内溶解型圧縮成型物の製造法。
10. 活性成分及び成形性の低い糖類を、成形性の高い糖類で造粒後、その造粒物を圧縮成型する請求の範囲 9 記載の口腔内溶解型圧縮成型物の製造法。
11. 成形性の低い糖類を、成形性の高い糖類で造粒後、その造粒物と活性成分を混合し圧縮成型する請求の範囲 9 記載の口腔内溶解型圧縮成型物の製造法。
12. 成形性の低い糖類を、成形性の高い糖類で造粒した造粒物、及び、活性成分を、成形性の高い糖類で造粒した造粒物を混合し圧縮成型する請求の範囲 9 記載の口腔内溶解型圧縮成型物の製造法。
13. 成形性の低い糖類を、活性成分及び成形性の高い糖類で造粒後、その造粒物を圧縮成型する請求の範囲 9 記載の口腔内溶解型圧縮成型物の製造法。

14. 成形性の低い糖類（中核）を、成形性の高い糖類で被覆し（第1層）、次に活性成分で被覆した（第2層）後、成形性の高い糖類で造粒し（第3層）3層構造とし、その造粒物を圧縮成型する請求の範囲13記載の口腔内溶解型圧縮成型物の製造法。

15. 成形性の低い糖類が、乳糖、マンニトール、ブドウ糖、白糖及びキシリットからなる群から選択された少なくとも1種を用いる請求の範囲9記載の口腔内溶解型圧縮成型物の製造法。

16. 成形性の高い糖類が、マルトース、マルチトール、ソルビトール及びオリゴ糖からなる群から選択された少なくとも1種を用いる請求の範囲9記載の口腔内溶解型圧縮成型物の製造法。

17. 崩壊剤、結合剤、酸味料、発泡剤、人工甘味料、香料、滑沢剤及び着色剤からなる群から選択された少なくとも1種を用いる請求の範囲9記載の口腔内溶解型圧縮成型物の製造法。

18. 圧縮成型が打錠であることを特徴とする請求の範囲9記載の口腔内溶解型圧縮成型物の製造法。

19. 成形性の低い糖類及び成形性の高い糖類を含有してなる口腔内において速やかな崩壊性・溶解性を有する成型物であって、口腔内において溶解させる方法。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/00102

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K9/20, A61K47/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K9/00, 9/20, A61K47/08-47/10, 47/26, 47/36

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, A, 5-271054 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), October 19, 1993 (19. 10. 93), Claims 12, 15, 18, paragraph No. 0001, page 2, paragraph No. 0067, page 7, table 1, page 7, paragraph No. 0073, page 9, table 4, page 10, table 5, page 11 & EP, A2, 553777	1-7, 19
X	JP, A, 5-310558 (Lion Corp.), November 22, 1993 (22. 11. 93), Claim 1, paragraph No. 0011, page 2, paragraph Nos. 0015, 0018 to 0019, page 3, paragraph No. 0043, page 7 (Family: none)	1-7, 19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

• Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

April 17, 1995 (17. 04. 95)

Date of mailing of the international search report

May 16, 1995 (16. 05. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁸ A 61 K 9 / 20 , A 61 K 47 / 26		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁸ A 61 K 9 / 00 , 9 / 20 , A 61 K 47 / 08 - 47 / 10 , 47 / 26 , 47 / 36		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, A, 5-271054 (武田薬品工業株式会社), 19. 10月. 1993 (19. 10. 93), 請求項 12, 15, 18, 第2頁段落番号 0001, 第7頁段落番号 0067, 第7頁表1, 第9頁段落番号 0073, 第10頁表4, 第11頁表5 & EP, A2, 553777	1-7, 19
X	JP, A, 5-310558 (ライオン株式会社), 22. 11月. 1993 (22. 11. 93),	1-7, 19
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
17. 04. 95	16. 05. 95	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 後 藤 圭 次	4 C 7 3 2 9
電話番号 03-3581-1101 内線		3454

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	請求項1, 第2頁段落番号0011, 第3頁段落番号0015, 第3頁段落番号0018-0019, 第7頁段落番号0043 (ファミリーなし)	



THIS PAGE BLANK (USPTO)